

La desorientación inicial de las neuronas retinianas de axon corto

(Algunos hechos favorables a la concepción neurotrópica)

POR

S. RAMÓN CAJAL

Extraído de los fascículos 1.º y 2.º, tomo XVII, de los "Trabajos del Laboratorio
de Investigaciones biológicas de la Universidad de Madrid,, Junio 1919



MADRID
IMPRENTA Y LIBRERÍA DE NICOLÁS MOYA
Garcilaso, 6, y Carretas, 37

1919

La desorientación inicial de las neuronas retinianas de axon corto

(Algunos hechos favorables a la concepción neurotrópica)

POR

S. R. CAJAL

Sabemos muy poco de la ontogenia de las células de axon corto de la retina, así como de las similares de otros centros nerviosos. Los estudios histogenéticos de Babuchin, Müller, Lowe, Ognef, Bellonci, Koganei, Chiewitz, Falchi, Martin, Mall, Fürst, Leboucq, Weyssse, A. Burgess, etcétera, relativos a la histogénesis retiniana, no tocan este punto o lo tocan muy de pasada, a causa de la insuficiencia de los métodos empleados. Y los que, como nosotros (1), hemos aportado algunas observaciones algo más precisas tocantes a la evolución de las *células horizontales*, usando el expresivo método de Golgi, nos hemos dirigido a épocas relativamente tardías, cuando la *capa plexiforme externa* comienza a modelarse, preséntanse diferenciados los corpúsculos bipolares y se inician los botones que, en lo futuro, constituirán por vía de crecimiento el *artículo externo* de conos y bastones. Ciertamente, en nuestros trabajos (2 y 3), de índole general sobre la histogénesis nerviosa, hemos recogido sobre las fases más precoces de la ontogenia retiniana (embrión de pollo del segundo al quinto día) algunos hechos no exentos de valor, concernientes, sobre todo, a la forma inicial de los corpúsculos gangliónicos teñidos por el proceder del nitrato de plata reducido. Mas en los embriones de pollo de pocos días (y lo mismo ocurre en los de ratón y conejo) es imposible reconocer los elementos jóvenes destinados, andando el tiempo, a convertirse en *neuronas horizontales*.

En general, casi todo lo que con precisión y evidencia sabemos sobre los estadios primitivos de las neuronas, refiérese a las *neuronas de axon largo*, fácilmente impregnables en la médula espinal y bulbo raquídeo, ora con el método de Golgi, ora con los métodos argénticos (nitrato de plata reducido). Sólo en el cerebelo, nuestros conocimientos acerca del estado inicial de los *corpúsculos de axon corto* son relativamente completos, gracias a las impregnaciones afortunadas (cromato de plata) obtenidas en los mamíferos, en los granos y en las *células de cesta*, por nosotros (4), Lugaro (5), Retzius (6), Athias (7), Propoff (8) y Terrazas (9). Merced a tales investigaciones, se ha averiguado que, a la manera de

las células de axon largo, *las de cesta* del cerebelo pasan, antes de que el axon rudimentario genere los consabidos plexos pericelulares, por la fase de bipolaridad, demostrándose, además, que de entrambas expansiones polares una representa el rudimento del aparato dendrítico y la otra la neurita primitiva o expansión primordial. Fase monopolar, representativa del típico *neuroblasto* de His, no ha sido observada hasta hoy, que sepamos, con absoluta certeza, en ninguna célula de axon corto.

Lo incompleto, pues, de nuestro conocimiento tocante a la disposición inicial de las células de axon corto justifica los ensayos de impregnación recientemente emprendidos por nosotros en la retina de los mamíferos. De todos los cuales hemos escogido los fetos de ratón y ratones recién nacidos y de pocos días (ratón blanco), atendiendo a estas dos importantes ventajas: 1.^a, fácil impregnación, mediante el proceder del nitrato de plata reducido, de las fases relativamente precoces de las células horizontales retinianas, células que, además, destacan perfectamente aisladas sobre fondo amarillo sin impregnar; y 2.^a, estado muy embrionario de la retina del recién nacido (más que en el gato, perro y conejo), circunstancia feliz que presta singular comodidad al análisis neurogénico. A este objeto de estudio, pues, se referirán nuestras descripciones y dibujos.

Como método predilecto de exploración hemos usado la fórmula del nitrato de plata reducido con fijación previa en piridina (inmersión por treinta y seis horas de las piezas en *piridina*: 8, agua, 20; después lavado durante doce horas; induración subsiguiente en alcohol; en fin, nitrato de plata, etc.).

A guisa de contraprueba hemos recurrido también al proceder de Bielchowsky, muy difícil de aplicar en tan menudas piezas, y a los métodos tintoriales comunes.

En los fetos de ratón y ratones recién nacidos se colorean también, aunque débilmente, algunos espongiblastos, ciertas células gangliónicas y tal cual fibra perforante, que reputamos axones extraviados.

Acerca de los primeros y de los últimos diremos algo, por ofrecer disposiciones relacionadas con el asunto principal de este trabajo, cuyo fin es la demostración de que las influencias neurotrópicas orientadoras de axones y dendritas entran en escena tardíamente.

I. — EVOLUCIÓN DE LAS CÉLULAS HORIZONTALES

No habiendo logrado diferenciar en los fetos de ratón ni en los de ningún mamífero las fases más tempranas de estas células, es decir, las que subsiguen inmediatamente al estado de *célula germinal* de His, nuestra descripción recaerá en estadios relativamente tardíos.

Para comodidad descriptiva distinguiremos los periodos evolutivos en cuatro fases: 1.^a *Fase inicial o de bipolaridad vertical*. 2.^a *Fase de célula estrella con dendritas divergentes y axon extraviados*. 3.^a *Fase de orientación horizontal de las dendritas y axon*; y 4.^a *Fase del modelamiento definitivo de la célula*.

Fase inicial.— Durante los dos últimos días de la vida fetal, en el ratón recién nacido, la retina preséntase relativamente diferenciada en sus zonas anteriores o frontales y sumamente retrasadas en sus capas posteriores o coroides. Conforme puede apreciarse en la figura 1, aparecen ya, aunque rudimentarias, 1.^o la zona de los *espongiblastos o células amacrinas* (C), la *plexiforme interna* (D), la de las *células gangliónicas* (E), la de las *fibras ópticas* (F) y las *dos limitantes* (a y b). Mas desde la capa de las amacrinas hacia atrás, sólo se advierte un muro apretadísimo de elementos nucleados, pobrísimos en protoplasma, donde se entremezclan, al parecer sin orden, las formas primitivas del *cuerpo de conos y bastones*, las *bipolares* y las *horizontales*.

De todos los mencionados elementos, los cortes teñidos en hematoxilina o en el azul policroómico de Unna, revelan casi exclusivamente los núcleos, en

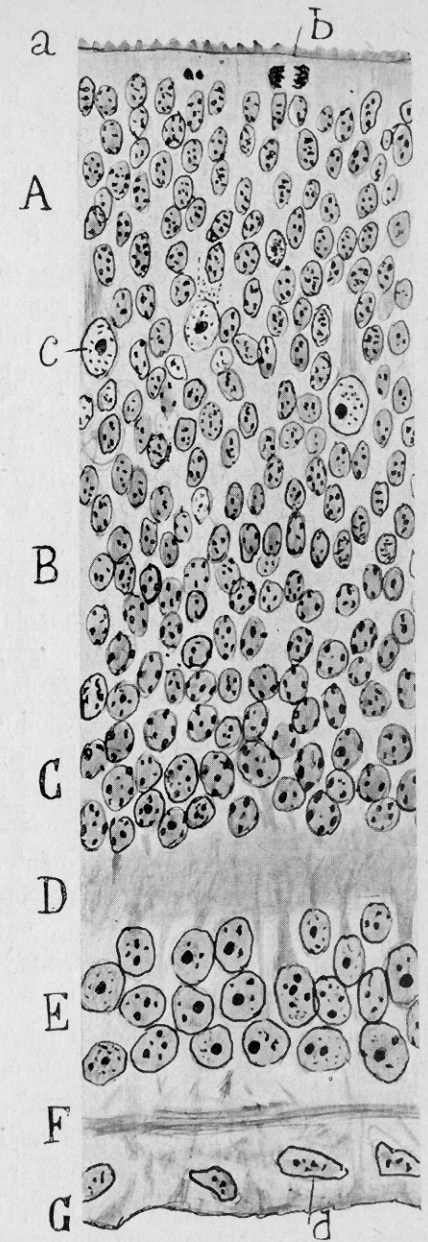


Fig. 1.— Corte perpendicular de la retina del ratón blanco recién nacido. — A, región de los cuerpos de conos y bastones; B, región de las bipolares; C, región de las amacrinas; D, capa plexiforme interna ya diferenciada; E, células gangliónicas; F, fibras del nervio óptico; G, limitante interna; a, limitante externa; b, mamelones nacientes de los bastones; c, corpúsculos horizontales embrionarios; d, células de neuroglia.

cuyo interior resaltan varios grumos cromáticos intensamente coloreados.

Sin embargo, en dicha fase precoz del desarrollo retiniano se reconocen ya, hacia la unión del cuarto externo con los tres cuartos internos de la membrana visual, diseminados con irregularidad, algunos elementos que, por su escasez, posición y talla considerable, cabe identificar con las células horizontales (B). Es imposible decidir si todas corresponden a los tipos voluminosos (nuestras *neuronas horizontales internas*); aunque, habida cuenta de la relación existente entre la talla embrionaria y la talla adulta, parecemos probable la identificación de dichos corpúsculos con los gigantes que envían, en los mamíferos adultos, ramas ascendentes penetrantes en la zona de los bastones. En todo caso, las gruesas neuronas a que aludimos poseen núcleo voluminoso mayor que el de todos los elementos vecinos, provisto de robusto nucleolo, y una masa protoplásmica acumulada hacia el polo posterior del soma y prolongada en recia dendrita radial, más o menos bien perceptible. Expansión interna no se observa en los preparados de la hematoxilina. La forma general, pues, es la de un corpúsculo monopolar de tallo dirigido hacia afuera. Reparemos, además, que no todas las referidas neuronas ocupan igual plano; antes bien, aparecen irregularmente diseminadas por un área bastante extensa de la gran formación nuclear externa. Con todo eso, en los días siguientes al nacimiento la diseminación se modera; diríase que merced a sus movimientos amiboides y a influencias atractivas de origen enigmático, dichas células tienden a concentrarse cada vez más en el paraje donde residirán ulteriormente.

La verdadera morfología de los elementos horizontales correspondientes a esta fase evolutiva sólo se presenta bien en los cortes del nitrato de plata reducido (fetos casi de término y ratón recién nacido). Conforme se ve en la figura 2, las células más tempranas (a) exhiben aspecto francamente bipolar; otras, acaso más desarrolladas, se muestran monopolares (b). De todos modos, si puede faltar la expansión interna, jamás está ausente la *externa*, la cual es gruesa en su arranque, parte de una región rica en protoplasma, y, dividiéndose prematuramente, genera dos o más ramas ascendentes, a menudo arciformes, progresivamente adelgazadas. Muchas de estas ramas se aproximan a la vecindad de la *limitante externa*, y algunas, aunque pocas, tocan en ella. Un examen cuidadoso del polo protoplásmico de que brota la expansión externa revela una red o trama neurofibrilar de cordones relativamente robustos, de la cual parte el esqueleto de las ramas o apéndices mencionados. Esta región, donde parece iniciarse la génesis neurofibrilar, recuerda por completo la zona *neurofibrillogena* observada por Held (10) y nosotros (3), en los neuroblastos precoces de la médula espinal (médula del embrión

de pollo). El tipo bipolar y monopolar obsérvese en toda la retina; pero abunda más en los sectores más anteriores que en la vecindad del nervio óptico, y más en los fetos de ratón que en los animales recién nacidos. Por esta razón lo consideramos como anterior al multipolar, con el cual se entremezcla ya, sin embargo, en el ratón recién nacido, conforme puede advertirse en las figuras 2 y 7.

En el lado interno de las neuronas horizontales no se divisa protoplasma, aunque no dudamos que exista siquiera sea en pequeña cantidad. En esta región, naturalmente, no se diferencian neurofibrillas. Es singular

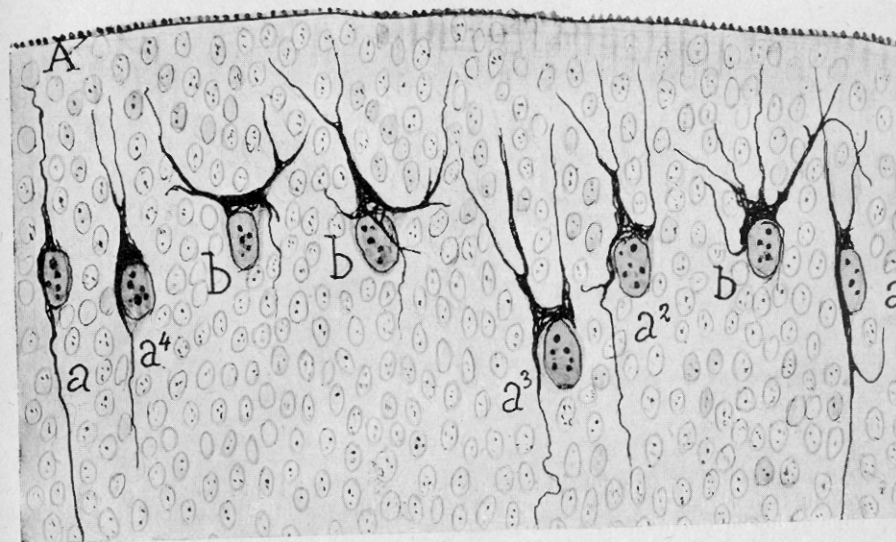


Fig. 2.—Células horizontales de la retina del ratón blanco recién nacido.—a, a², a³, a⁴, tipos bipolares; b, b, tipos de grueso tallo dendrítico ascendente, ramificado.

que la *expansión interna*, casi siempre muy delgada, brote precisamente de la mencionada *zona fibrillogena*, es decir, del polo externo del protoplasma; en su curso descendente costea un lado del núcleo, adelgazándose sucesivamente hasta terminar en punta a variable distancia de la capa de los espongioblastos. Todo hace pensar que, al multiplicarse, las *neurobionas* (unidades ultramicroscópicas de las neurofibrillas) se propagan por una suerte de infección desde el polo externo al interno del soma y a sus nacientes expansiones, emigrando, por tanto, desde el citado centro de formación, al modo como las colonias microbianas crecen y se diseminan en los terrenos sólidos de cultivo. Excusado es decir que durante esta época del desarrollo cada corpúsculo es independiente de sus congéneres.

Fase de célula estrellada con expansiones divergentes.—Casi contemporáneamente con la anterior aparecen en la retina, siendo numerosas en el ratón recién nacido, corpúsculos horizontales análogos a los precedentes en cuanto a la dimensión, posición del soma y forma y dirección de la expansión interna; pero de cuya *región fibrillógena*, más rica en protoplasma, parten dos o más dendritas divergentes, unas ascendentes, otras oblicuas y horizontales. Comunísima es la forma celular provista de apéndices ascendentes orientados en arco (figs. 3, y 2, *b*) de bastante amplitud. Estos elementos nos han parecido tanto más numerosos cuanto más nos acercamos al paraje de emergencia del nervio óptico.

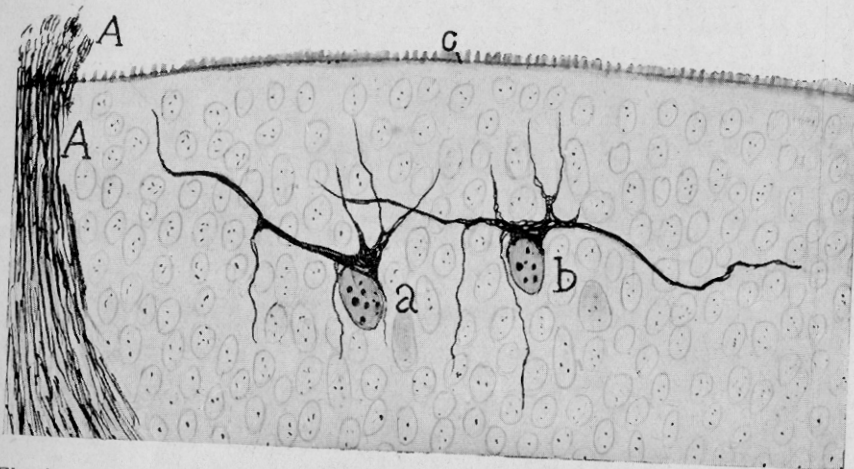


Fig. 3.—Corte de la retina del ratón de un día. Vecindad del nervio óptico (A). — *a* y *b*, células horizontales con largas expansiones tangenciales; *c*, rudimentos de la capa de los bastoncitos.

Mencionemos aún la existencia de neuronas en las cuales, en vez de un apéndice descendente, existen dos muy delicados que bajan costeadando el contorno nuclear; algunos marchan también por radios bastante alejados.

En ciertas regiones de la retina, singularmente en las periféricas, cuyo estado evolutivo aparece relativamente retrasado, las células horizontales estrelladas ocupan varios niveles muy distantes entre sí. En la figura 9, *f*, *n*, mostramos algunos de estos corpúsculos que podrían designarse *dislocados*. La ausencia de tallo descendente distribuido en la *zona plexiforme interna*, distingue tales elementos de los genuinos espongiblastos o células amacrinas. En la neurona marcada con una *f* (figura 9) existían dos finas expansiones descendentes, la más larga de las cuales, al abordar la capa plexiforme interna, retrocedía formando un arco. Ya veremos luego que tales disposiciones arciformes se multiplican ulteriormente.

Durante las dos primeras fases del desarrollo de las células horizontales no es posible discernir claramente el *axon*. Es casi seguro que existe; mas con los métodos neurofibrilares, ninguna expansión suele afectar indubitables caracteres de neurita.

No falta ciertamente, antes al contrario, es bastante común observar cierta prolongación más larga que las otras, de que damos representación en la figura 4, *a*, que reproduce un corte tangencial de la retina. Dicho apéndice, generalmente más delgado que los demás, afecta a me-

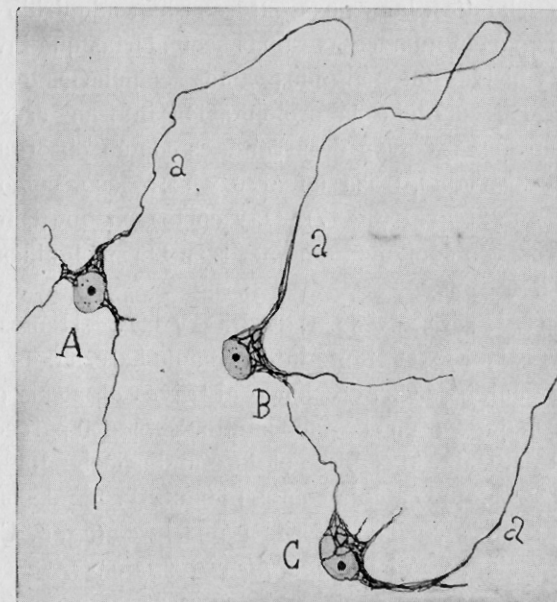


Fig. 4.—Retina del ratón de cuatro días. Corte tangencial. — A, B, C, neuronas horizontales en las que se advierte una expansión larga (*a*).

nudo dirección más o menos descendente, coincidiendo en posición y orientación con el apéndice que en los cortes normales de la retina exhibe con frecuencia forma de arco y notable delicadeza (fig. 7, *n*). Mas este criterio (delgadez, dirección más o menos descendente, longitud notable) fracasa a veces. Resulta frecuente, en efecto, topar con células en posesión de dos apéndices largos y sutiles desprovistos de ramificación, los cuales marchan en sentido horizontal o descendente. Por otra parte, el *cono de crecimiento*, signo decisivo para diferenciar en las neuronas embrionarias de axon largo del cerebro y médula y de la misma retina (*corpúsculos gangliónicos*) la expansión funcional, falta siempre en los elementos horizontales más embrionarios. En suma; en el feto de ratón

y ratón recién nacido, parece probable, pero no seguro, que la expansión más larga, ordinariamente descendente, represente la neurita.

Desde los dos a los seis días, la ramificación dendrítica de las células horizontales se complica; las ramas externas se multiplican, se apartan y adquieren a menudo trayecto francamente tangencial. Esta disposición de las prolongaciones externas iníciase ya, conforme dejamos dicho, en el ratón recién nacido, aunque de preferencia en la vecindad del nervio óptico, paraje donde la evolución se halla siempre más adelantada (figs. 3 y 9).

En fin, a los ocho días, las ramas externas han adquirido notable robustez; de ellas parten numerosas ramas secundarias que invaden áreas relativamente considerables; algunos ramos secundarios tocan a la limitante externa. En cuanto a la prolongación interna, crece poco. En cambio, cuando alcanza gran desarrollo, es común observar que, tras de un trayecto variable, traza un arco y retrocede, como si tuviera conciencia de su extravío (fig. 7). Hay cortes en que estos arcos, al parecer axónicos, son sumamente numerosos. De su significación hablaremos más adelante.

Fase de orientación horizontal de las dendritas y axon.—Hemos visto hasta aquí correr las expansiones, tanto interna como externa, en sentido predilectamente radial, es decir, creciendo al través de zonas con las cuales nada tendrán que ver en el estado adulto. Siguen al parecer el camino de la menor resistencia. Mas desde el doce al dieciocho día surge un fenómeno importante, que cambia completamente la faz de las cosas. La zona de los bastones y conos comienza a modelarse (fig. 5, C), y al nivel de lo que más adelante será la *zona plexiforme externa* cesan brusca y regularmente las expansiones descendentes de los bastoncitos, que en el ratón superan enormemente en caudal a los conos (no hay que olvidar que este animal pertenece a la clase de los nocturnos). En realidad, desde los doce a los quince días existe, más o menos imperfectamente modelada, la citada zona. El susodicho cambio en la arquitectónica de las capas retinianas externas es rápidamente aprovechado por las células horizontales, las cuales pierden y retraen las expansiones ascendentes y descendentes, regularizan la posición de las principales dendritas, que adquieren su definitiva orientación tangencial, generando un caudal de cada vez mayor de apéndices secundarios en parte ascendentes. Por tanto, la inmensa mayoría de estos apéndices (sean preexistentes o neoformados) dispónense en *plexo horizontal por debajo de los rudimentarios pies de bastones y conos*. Se dan, pues, aquí dos actos concomitantes: uno de rectificación topográfica de las viejas expansiones, y otro de nacimiento de prolongaciones nuevas correctamente orientadas. Es im-

sible decidir en qué proporción está el proceso de aprovechamiento, por rectificación de itinerario, de las primitivas dendritas, con el de nueva creación que se continúa en los días siguientes, hasta el veinticuatro o treinta día del nacimiento.

En la fase que nos ocupa es ya claramente diferenciable la *neurita*. En algunas neuronas preséntase con absoluta evidencia, según mostramos en la figura 6, *m, n*. Excusado es notar que sólo en los cortes tangen-

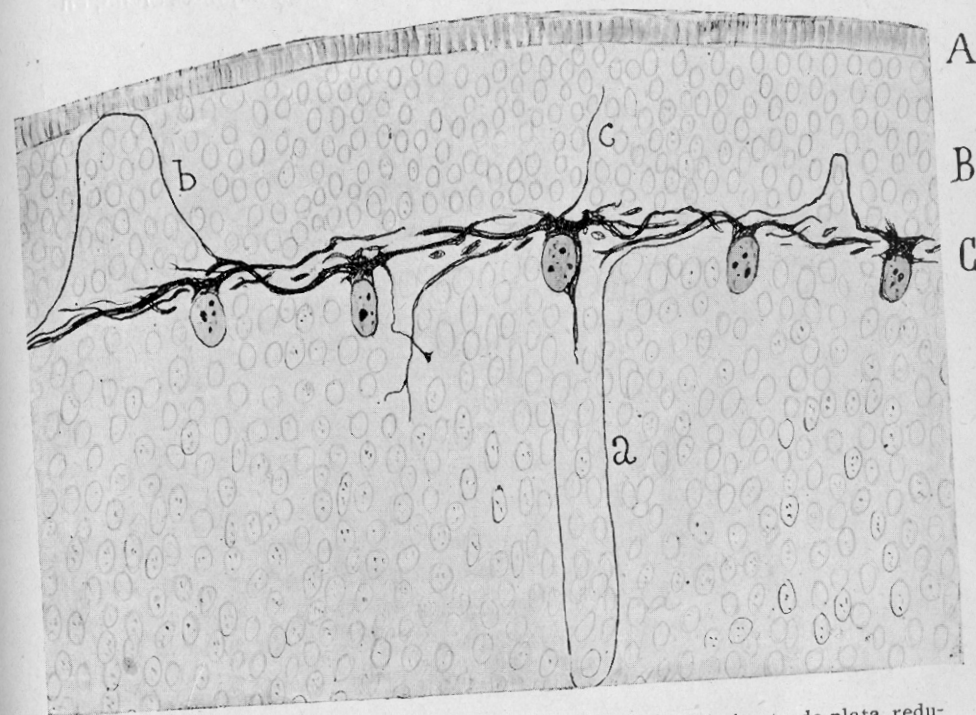


Fig. 5. — Corte de la retina del ratón de doce días. Método del nitrato de plata reducido. — *a*, axon arciforme; *b, c*, expansiones ascendentes aberrantes; *A*, capa de los conos y bastones; *B*, zona de los cuerpos de las células visuales; *C*, zona de las neuronas horizontales.

ciales cabe observar y perseguir respectivamente el origen y el itinerario y arborización terminal del axon. Nace comunmente esta expansión de la *zona fibrillógena*, o polo superior de la neurona, mediante fino cono de origen; adelgázase después notablemente, palideciendo bastante; traza luego, a menudo, un gran rodeo, enreiciándose progresivamente, y finalmente, términase mediante dos o más ramas relativamente espesas y divergentes. Semejante arborización terminal rudimentaria, de que damos ejemplos en la figura 6, *a, b, c, d*, junto con el larguísimo trayecto de la expansión, constituyen inequívocas señales de la natura-

leza axónica de dicho apéndice. En ningún caso, ni en dendritas ni en axones aparecen las anastomosis figuradas hace tiempo por Dogiel, Emden, Renaut y otros. Y sin embargo, si existieran, podrían reconocerse fácilmente durante esta fase, a causa de la simplicidad del plexo fibrilar de la capa plexiforme.

Algunas impregnaciones efectuadas con el método del formol-urano, confirmatorias de otras realizadas hace algunos años (11), nos han persuadido de que la *zona fibrillógena*, residente, según dejamos dicho, en

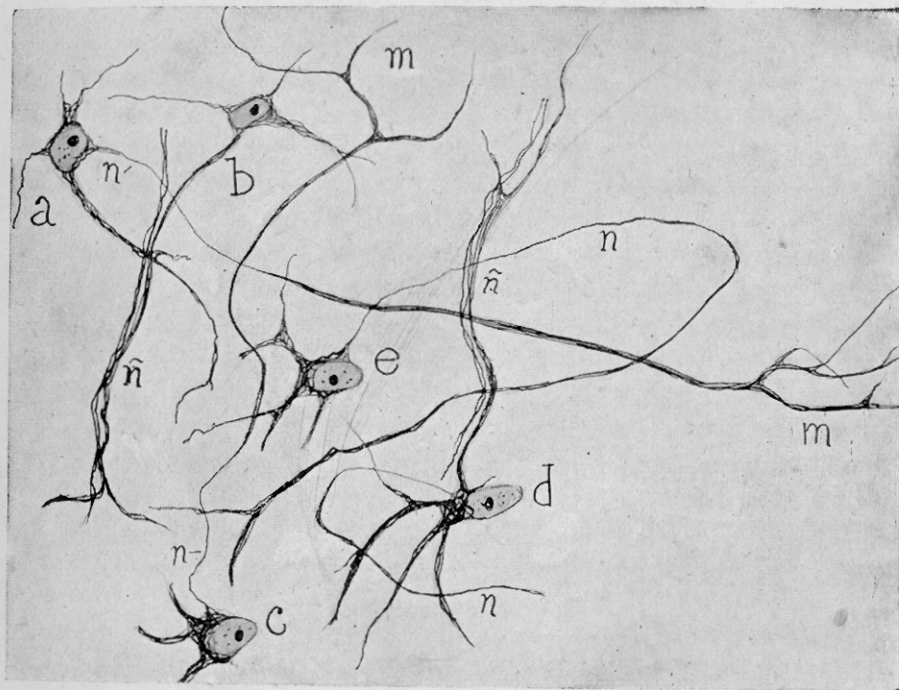


Fig. 6. — Corte tangencial de la retina del ratón de trece días. Diversos tipos de células horizontales. — *n*, axon o neurita; *m*, arborización terminal de ésta; *ñ*, haces de dendritas jóvenes.

el lado externo de las células horizontales, contiene el *aparato de Golgi* y, verosimilmente también, el *centrosoma*. El mismo hecho se observa, por lo demás, en los neuroblastos de la médula espinal, según hicimos notar nosotros (11), y en los elementos gangliónicos y bipolares de la retina. Es interesante reconocer que el citado aparato reticular reside siempre en la región de la máxima capacidad de crecimiento protoplasmático, y por tanto, en el paraje de superior impulso generador de expansiones. Corrobórase, por consiguiente, en la retina la ley establecida por nosotros (12) acerca de la orientación inicial de la red de Golgi, que

se formula así: el aparato de este nombre elige constantemente en sus comienzos el polo mundial de la célula, es decir, aquel lado somático, dirigido hacia el mundo exterior, lado que en la vesícula retiniana, sim-

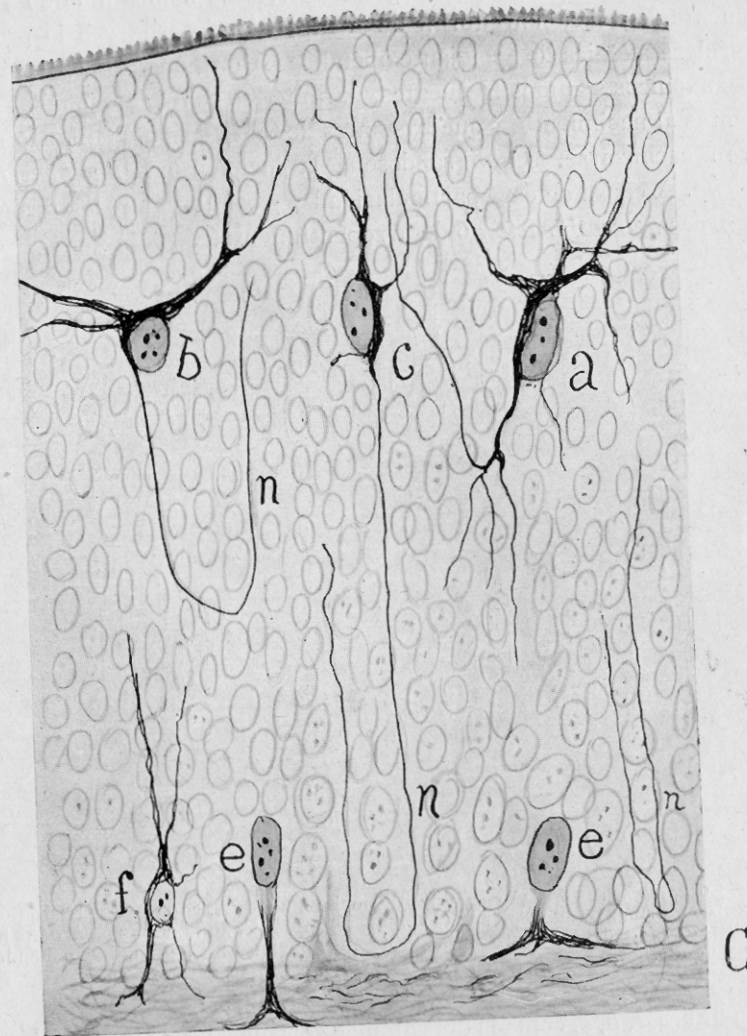


Fig. 7. — Corte de la retina del ratón de seis días. — *a, b, c*, células horizontales embrionarias; *n*, axones con arcos de rectificación; *e*, células amacrinas; *f*, amacrina con expansiones ascendentes; *C*, zona plexiforme externa.

ple replegamiento ectodérmico, no puede ser otro que el orientado hacia la cavidad o espacio mediante entre la membrana visual y la capa pigmentaria. He aquí por qué también las células gangliónicas, las bipolares y las epiteliales, etc., exhiben dicho aparato en su segmento poste-

rior. Sólo se exceptúan los espongiblastos; pero en éstos hay motivos para pensar que, reabsorbida la expansión radial externa, el aparato emigró hacia el apéndice interno, territorio del máximo crecimiento.

Axones arciformes. — En páginas anteriores hemos aludido ya a la frecuente disposición arciforme de la expansión interna y a la probable naturaleza axónica de semejante apéndice. Ahora añadiremos que estos arcos axónicos son más frecuentes, durante los cuatro a ocho días subsiguientes al nacimiento, y que bastantes de ellos, después de largo rodeo, logran encauzarse, reintegrándose a la incipiente *zona plexiforme externa*. A causa de esta particularidad y para abreviar, los designaremos *arcos de rectificación* o de arrepentimiento.

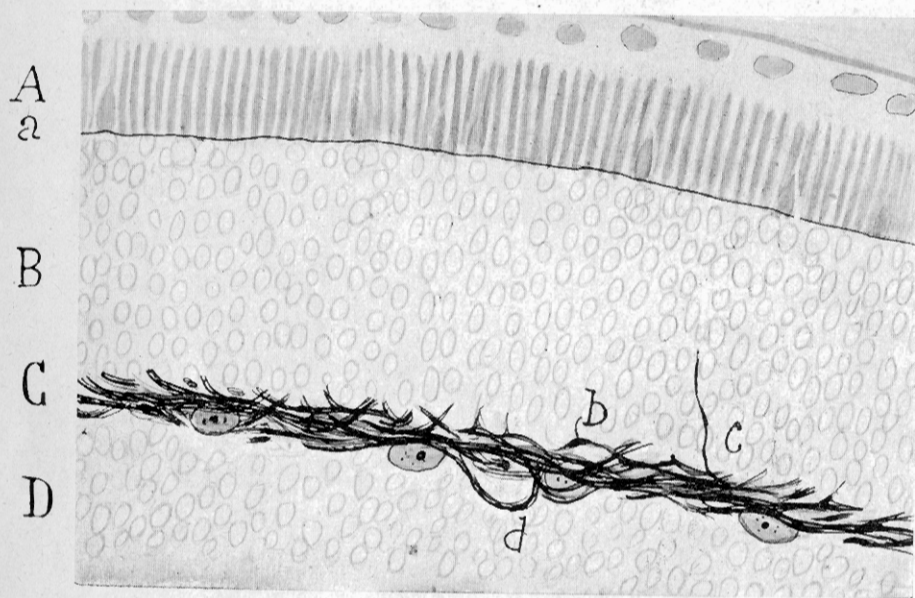


Fig. 8. — Corte de la retina del ratón de dieciocho días. — A, capa de los bastones; a, limitante externa; B, cuerpos de las células visuales; C, zona de las neuronas horizontales; d, arco descendente en vías de desaparición; e, apéndice ascendente en vías de atrofia.

En la figura 7, b, c, copiada del ratón de seis días, reproducimos dos extensos arcos de rectificación. En uno de ellos, el apéndice extraviado, probablemente de naturaleza axónica, tropezó con la capa plexiforme interna, desde donde retrocedió hasta cerca del nivel de la célula de origen. El otro arco era más breve: el axon viró en redondo por encima de la zona de los espongiblastos. Importa notar que los arcos de rectificación faltan o son rarísimos en los fetos y ratones recién nacidos. Representan, pues, un fenómeno asociado a la diferenciación y crecimiento

de la prolongación funcional. En fin, en la figura 5, a, que copia un corte retiniano del ratón de doce días subsiste aún cierta larguísima arcada de rectificación, sin contar una arcada externa confinante con la membrana limitante externa (b). Casos hay, sin embargo, en que el apéndice arciforme extraviado nos ha parecido exhibir los caracteres de dendrita.

Fase del modelamiento definitivo de las células horizontales. — Desde los dieciséis a los veinticinco días, cuando el ratón ha abierto los ojos, todas las expansiones de las células horizontales yacen alineadas en su plano normal, es decir, en la *zona plexiforme externa*, o un poco por debajo de ella. Es imposible descubrir amplios arcos de rectificación. Muy de cuando en cuando se sorprende, sin embargo, alguna lazada fibrilar, arciforme, tendida por debajo del nivel de los elementos horizontales (fig. 8, d) y tal cual apéndice ascendente superfluo en vías de reabsorción (fig. 8, e).

En cuanto al plexo dendrítico, preséntase, según dejamos dicho, en su nivel natural. Dado lo complicado de su urdimbre, resulta ahora imposible diferenciar las neuritas de las expansiones protoplásmicas, cuyas neurofibrillas, dicho sea de pasada, muéstranse robustas, impregnándose vigorosamente, mucho más que todos los demás elementos retinianos. Por debajo de los núcleos faltan las neurofibrillas, así como los filiformes apéndices descendentes. A menudo es difícil apreciar la posición del soma, tan pálido aparece. En suma, cuando el animal ha abierto los ojos, la zona de las células horizontales puede darse como substancialmente modelada. A causa de la complicación del plexo horizontal y de la proximidad de las dendritas, a menudo reunidas en haces, es imposible decidir si existen anastomosis intercelulares. No hallamos, sin embargo, motivo para admitirlas, no habiéndose presentado en las fases anteriores del desarrollo.

II. — ESPONGIOBLASTOS FUSIFORMES

La morfología fusiforme inicial de las neuronas retinianas puede también reconocerse en las células amacrinas. Por punto general, semejantes elementos se ofrecen mucho más adelantados en evolución en el ratón recién nacido que las células horizontales. Por lo cual, casi todos ellos ostentan la conformación piriforme típica, sin apéndice ascendente o distal, y provistos de la recia expansión anterior, bien acusada en los preparados neurofibrillares, distribuida en la *zona plexiforme interna*. Por lo común, el retículo, casi invisible al nivel del soma, se destaca bien dentro de la citada prolongación (figs. 9, j, y 7, e).

Pero aunque ésta sea la disposición ofrecida por la mayoría de las célu-

las, no faltan formas bipolares de amacrinas, harto más precoces, ordinariamente, residentes en la vecindad de la *ora serrata*, territorio de tardía diferenciación. Estos tipos embrionarios abundan, según es de presumir, mucho más en los fetos de ratón. En la figura 9, *g, h, i*, reproducimos,

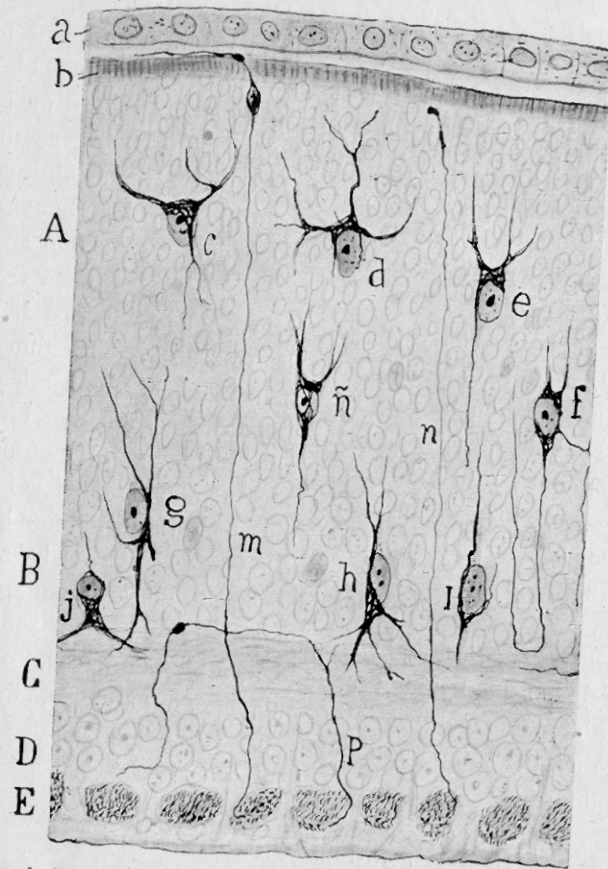


Fig. 9. — Corte de la retina de ratón recién nacido. Proximidad de la *ora serrata*. — A, células pigmentarias; a, nivel donde abundan las células horizontales; B, amacrinas; C, plexiforme interna; D, células gangliónicas; E, fibras del nervio óptico; *ñ, f*, neuronas horizontales dislocadas o en tránsito emigratorio; *g, h, i*, amacrinas bipolares; *m, n*, axones extraviados de la capa de fibras ópticas; *p*, una que parecía incorporarse a su destino.

reunidas de diversos cortes, varias células de este linaje. Una de ellas exhibía figura francamente fusiforme, con dos finas expansiones, una ascendente y otra descendente (*i*); las demás amacrinas representadas poseían un aparato neurofibrillar más complejo, con una o dos expansiones ascendentes y una, dos o más prolongaciones descendentes, distribuidas en la capa plexiforme interna.

¿No podría suceder que algunos de tales corpúsculos representasen neuronas horizontales dislocadas? Hay casos, en efecto, en que justificase la indecisión, teniendo en cuenta la presencia en los mismos cortes de ciertos corpúsculos horizontales situados muy profundamente. Juzgo probable, empero, que toda célula muy próxima a la capa plexiforme interna y cuya ramificación principal se distribuye por este estrato y ostenta, además, ramas ascendentes de exiguo calibre, representa un genuino corpúsculo amacrino. Y al revés, toda célula, aunque muy profundamente situada, cuya prolongación descendente sea fina y retroceda después de trazar un arco sin emitir ramas para la citada capa plexiforme interna, pareceme constituir elemento horizontal dislocado.

En suma: también el espongiblasto en sus más precoces fases de crecimiento exhibe, a menudo, por acomodación al terreno (dirección de los intersticios de las células epiteliales), figura fusiforme, con dos o más expansiones ascendentes y número variable de apéndices descendentes.

III. — AXONES EXTRAVIADOS DE CORPÚSCULOS GANGLIONARES

En diversos trabajos neurogénicos hemos llamado la atención de los sabios (3 y 18) sobre el hecho curioso del extravío, tanto de células nerviosas embrionarias (sensitivas), como de jóvenes axones motores, los cuales, en vez de seguir la ruta de sus congéneres, se separan de ella, trazando larguísima rodeos, ordinariamente arciformes, para incorporarse, al fin, al contingente nervioso principal. Este fenómeno, cuya significación teórica nos parece importante, es cosa corrientísima, según se sabe, en los brotes o retoños de los nervios regenerados, según demuestran casi todas las investigaciones de los últimos diez años. En fin, los experimentos de sección y regeneración del nervio óptico, efectuados por Tello (14) y Arcaute y Leoz (15), enseñan también que cuando el proceso necrótico del axon cortado se propaga hasta la capa de fibras ópticas de la retina, no es raro sorprender recios cilindros-ejes extraviados, que, en vez de dirigirse camino del nervio visual, se doblan bruscamente en ángulo casi recto, cruzan las capas retinianas, atascándose al fin en ellas y llegando alguna vez en su ciego impulso hasta la zona de las células pigmentarias, donde se terminan por una bola de detención.

Nosotros nos hemos preguntado si tan curioso fenómeno de extravío axónico, motivado por obstáculos e incidentes del crecimiento, no se daría también alguna vez en la neurogénesis normal de la retina. Y a fuerza de examinar secciones retinianas del ratón de uno a seis días, hemos sorprendido bastantes cilindros-ejes perforantes, cuya presencia sólo puede significar la anticipación accidental de la emergencia de axones

ópticos, los cuales, hallando en su camino por acaso una brecha o hueco en la zona superpuesta de los corpúsculos gangliónicos, habríanla tomado equivocadamente por el poro o *foramen* de emergencia del nervio óptico.

En la figura 9, *m*, *n*, hemos reunido algunos casos típicos de fibras extraviadas que pudieron seguirse en todo o gran parte de su itinerario aberrante. Advértase cómo emergen de los haces del nervio óptico, cruzan después, espesándose la zona plexiforme interna, adelgázanse notablemente después para atravesar todas las capas retinianas subsiguientes, y finalmente, se terminan por finísimo hilo puntiagudo, ya junto a la zona de los bastones (fig. 9, *n*), ya más allá, inmediatamente por debajo de la capa pigmentaria (*m*). En los parajes donde el axon encontró obstáculos y se vió forzado a detenerse, aparece una bola frecuentemente en vías de degeneración vacuolar. La fibra perforante más larga, marcada con una *m*, exhibía dos tumefacciones de atasco: una delante de la limitante externa y otra más pequeña detrás. En fin, otras fibras, verosíblemente de la misma especie, se detienen mucho antes de llegar a la capa de los bastones y conos. Así la representada en la figura 9, *p*, se atascó en el confín externo de la capa plexiforme interna, retrocediendo nuevamente a la zona de fibras ópticas, después de generar una bola de detención. En su camino proyecta cierta fina rama exploradora incipiente. Pudiera suponerse también que los citados cilindros-ejes extraviados podrían representar fibras centrífugas. Mas teniendo en cuenta que jamás se colorean estas fibras por los métodos neurofibrillares en los mamíferos jóvenes o adultos, nos inclinamos resueltamente al dictamen expuesto más atrás.

Añadamos aún que algunos conductores de esta clase ofrecen tal delicadeza y palidez durante la porción terminal de su trayecto, que no es posible perseguirlos por entero. Verosíblemente, trátase de axones extraviados en vías de reabsorción, y esto nos lleva a decir algo de la suerte ulterior de los axones extraviados, así como de todos los apéndices celulares exploradores, sean nerviosos, sean dendríticos.

Un hecho harto significativo llama desde luego nuestra atención. Los axones extraviados no se encuentran jamás (nos referimos, sobre todo, a los motores y sensitivos, cuyo itinerario normal es bastante conocido) en el estado adulto. Representan, pues, fenómenos accidentales acaecidos durante la neurogénesis. En el bulbo, en la médula espinal y por de contado en la retina adulta de los mamíferos, órganos explorados repetidamente por nosotros, faltan por completo. Los últimos cilindros-ejes extraviados que hemos encontrado en la retina del ratón no duran más allá del octavo día después del nacimiento.

Resulta, pues, indiscutible que tales conductores extraviados desaparecen ulteriormente. Y lo mismo sucede con las dendritas supernumerarias descarriadas. Las últimas proyecciones de este género — ya muy disminuidas de longitud — hémoslas sorprendido en la retina del ratón de quince días. Estos apéndices, por otra parte rarísimos, acaban siempre por cierta punta pálida comparable a la *punta de corrosión* descrita por nosotros en los axones del cerebro en vías de degeneración (16).

Parece, pues, indudable que todo axon o dendrita extraviada, es decir, que habita un territorio celular con el cual no mantendrá ulteriormente conexiones o que sigue una ruta que le impide en absoluto alcanzar su destino y establecer, por tanto, comercio dinámico, se reabsorbe progresivamente a partir del cabo periférico o terminal. Esta reabsorción tradúcese por la creciente palidez de las neurofibrillas y por el progresivo adelgazamiento de la expansión. Los globos o bolas de detención perduran más, pero acaban también por degenerar y desaparecer, de conformidad con lo ocurrido con los botones terminales gruesos de los brotes regenerativos de los nervios (17).

Hay, sin embargo, casos de extravío menos graves, de que hemos citado ejemplos en páginas anteriores. En ellos es posible que sea todavía aprovechada la expansión descarriada. Aludimos a los axones y dendritas que trazan arcos no muy alejados de la célula de origen, y en los cuales el cabo expansional logró al fin establecer conexiones fisiológicas. En este ejemplo, que se repite a menudo con los axones anormalmente descendentes y arciformes de las células horizontales, nos inclinamos a suponer que el trazado excéntrico del cilindro-eje disminuye progresivamente hasta desvanecerse del todo.

En suma, y como sugestión acerca del destino de las fibras extraviadas, estimamos sumamente probable: 1.º, que todos los larguísimos conductores dislocados e impotentes, en virtud de causas mecánicas, para restablecer su conexión normal en un plazo breve, son irrevocablemente destruidos por absorción, con lo que la célula de origen se verá precisada, o a generar nueva neurita (fenómeno de que no tenemos el menor indicio), o a degenerar y morir por desuso; 2.º, que las fibras cuya desviación, no muy grave, se efectuó cerca de la célula de origen, y las cuales acertaron a encontrar su destino, se conservan, disminuyendo y aun rectificando progresivamente sus curvas aberrantes, para participar al fin en la arquitectura normal de las zonas nerviosas a que pertenecen.

CONSIDERACIONES GENERALES

Del precedente análisis de la morfología y evolución de las neuronas retinianas se desprenden algunas conclusiones que concuerdan perfectamente con los resultados de nuestros anteriores estudios:

1.^a Es la principal que las neuronas de axon corto y aun las desprovistas de neurita (amacrinas) pasan, al modo de los corpúsculos nerviosos de axon largo, por una fase fusiforme de orientación radial, durante la cual el soma emite dos expansiones (a veces más): una interna y otra externa. Esta especial morfología, advertida primeramente por nosotros hace muchos años en la médula espinal embrionaria del pollo (19) y confirmada por Held, resulta verosíblemente de la combinación de dos condiciones: del impulso productor de expansiones (*crecimiento continuo*, de His, *vis a tergo*, de Held), y de la presión transversal de los corpúsculos vecinos, singularmente de las células epiteliales o fibras de Müller embrionarias, cuya orientación perpendicular al plano retiniano ofrece solamente a los nuevos apéndices cómodos caminos en sentido radial. En semejante fenómeno de crecimiento, podría intervenir también el *este-reotropismo*, de Loeb, confirmado por Harrison (20) y por Marinesco (21) en sus experimentos de cultivos gangliónicos, y por nosotros (22) en nuestras observaciones sobre la regeneración de los nervios.

2.^a Durante esta fase inicial, las neuronas no parecen obedecer a ninguna influencia neurotrópica. En pugna con obstáculos mecánicos, se limitan a proyectar expansiones crecientes en el sentido de la menor resistencia, como si tantearan el terreno, en espera de la aparición de fuentes de sustancias reclamos o de encimas orientadores. Algunos de los apéndices brotados durante este tiempo, tienen carácter provisional y están destinados a desaparecer, según demostramos nosotros hace tiempo en los elementos de Purkinje embrionarios del cerebelo (23). Excusado es decir que los principios: *del más corto camino*, el de la *predeterminación morfológica neuronal* y el del *crecimiento axónico según dirección preestablecida*, supuestos por Harrison y otros sabios, no son aplicables a esta fase del desarrollo. Tampoco lo son los principios de los *diques reguladores* de His ni el de los *caminos intracelulares predeterminados* de Held. Bien al contrario, la enorme variedad de formas celulares, las dislocaciones topográficas del soma y la diversidad en el número y dirección de los apéndices primitivos, dan la impresión de que el neuroblasto goza de plena libertad de movimientos, transformándose a la manera de un leucocito que se aventura al través de una trama complicada y erizada de obstáculos.

3.^a Puesto que las células horizontales ocupan inicialmente planos diversos de la retina, acabando al fin por concentrarse, tiempos después, en un plano o estrato regular y concéntrico, es preciso aceptar, no sólo la realidad del amiboidismo neuroblástico, ya sugerido hace tiempo por v. Lenhossék y nosotros, sino la propiedad emigratoria del soma y expansiones.

4.^a No habiendo podido impregnar (o reconocer la posición) las células horizontales antes de la fase bipolar, es decir, durante el estadio inmediatamente subsiguiente al de célula germinal, ignoramos si los dos apéndices polares surgen a un tiempo o si se anticipa alguno de ellos. Nos inclinamos, empero, a creer que se anticipa el *externo*, que es siempre el más robusto. De hecho, es único en algunos elementos. La cuestión, de todos modos, carece de importancia, porque tanto el *interno* como el *externo* proceden, en realidad, de la región externa o *polo mundial* del protoplasma neuronal. Y esto nos lleva a formular cierto principio ya expuesto por nosotros en otro trabajo, aunque con miras diferentes, a saber: *la creación de las primeras expansiones está relacionada no con la orientación inicial del corpúsculo nervioso*, conforme suponen Harrison y otros (20), sino *con la situación del aparato de Golgi dentro del protoplasma primitivo*. El territorio favorecido con la presencia del citado aparato constituye constantemente el foco de donde surgen, tanto la expansión primordial o axon, como las primeras dendritas. Sólo más tarde, cuando el susodicho retículo intraprotoplásmico, de concentrado pasa a ser perinuclear y difuso, podrán las expansiones protoplásmicas brotar de cualquier sector del soma neuronal.

5.^a Consecuencias necesarias de la ausencia de fuentes quimiotácticas, durante las primeras fases del desarrollo, son las desviaciones aberrantes del axon y dendritas. Estos extravíos demuestran perentoriamente la improcedencia de aplicar al desarrollo de las células nerviosas el principio del *crecimiento en línea recta* (Harrison), a menos de considerarlo cual tendencia ideal realizable solamente cuando el axon, libre de obstáculos, pueda crecer libremente (experimentos de Harrison de vegetaciones nerviosas *in vitro*). En cambio, confirmase un hecho sobre el cual ha insistido dicho sabio americano, esto es: la aparición de *fibras exploradoras*, a las cuales se suman después otras muchas ulteriormente diferenciadas. Es cosa corriente en la retina embrionaria observar, sobre todo cuando se trata de dendritas, paquetes de apéndices horizontales (fig. 6, *n*), disposición explicable por el mecanismo del *quimiotacismo recíproco*, formulado por nosotros (22).

6.^a La creación de fuentes neurotrópicas es relativamente tardía en la retina. Su concurso resulta necesario para explicar el tránsito de la fase

de desorientación del soma y expansiones a la fase de alineamiento y disposición concéntrica de las mismas. El momento de aparición de estos influjos orientadores coincide siempre con el modelamiento de los *cuerpos de las células visuales* y la alineación de sus pies o cabos profundos al nivel de lo que vendrá a ser la *zona plexiforme externa*. No parece, por tanto, muy aventurado imaginar que las materias reclamos son liberadas por los cabos inferiores de los conos y bastones. No excluimos, empero, la posibilidad de que participen en la elaboración de encimas nutritivos y orientadores los *penachos externos* de las células bipolares de bastón. Altamente probatorio, según dejamos expresado más atrás, de la efectividad de semejante proceso de atracción y regularización neuronal son los arcos de rectificación de los axones extraviados y las revueltas insólitas de las dendritas descarriadas.

7.^a Consideramos probable que todas las expansiones excesivamente dislocadas y que no consiguieron, durante los quince días siguientes al nacimiento, fraguarse un camino hacia sus regiones de normal terminación, están condenadas a destruirse. Igual suerte correrían las expansiones supernumerarias. Este aniquilamiento verificariase por atrofia sucesiva de los apéndices inútiles, que palidecen y se adelgazan, singularmente al nivel del cabo terminal (*puntos de corrosión*). Con lo cual no pretendemos rechazar la posibilidad de fenómenos de *autotomía*, similares de los ocurridos con las *bolas* y *anillos* terminales de los brotes de los nervios regenerados (24) y en las heridas de los centros nerviosos (16). En los casos en que el axon de una célula casi madura (cilindro-eje de corpúsculos gangliónicos) haya sufrido extravío, perdiéndose en las zonas posteriores (fibras perforantes de Tello), estimamos verosímil que no sólo el axon, sino la misma neurona de origen, caigan en irremediable degeneración. De esto se desprende (y a ello hemos aludido tantas veces en nuestros trabajos anteriores) que, durante el curso del desarrollo, a causa de inevitables incidentes mecánicos y extravíos imprevistos sufridos por neuronas y axones, el contingente válido de las células nerviosas experimenta mermas de alguna importancia.

Precisamente, para prevenir obstáculos mecánicos insuperables y contingencias adversas de toda clase, daríase en el curso del desarrollo cierta sobreproducción de ramas nerviosas (no de axones) e hiperformación de dendritas. Acaso pudiera admitirse también, con iguales fines, la superabundancia de células germinales y aun de típicos neuroblastos. Acerca de este último extremo carecemos, empero, de datos objetivos suficientes.

Consecuencia de lo expuesto es la admisión, durante la época neurogénica, de algo así como una lucha expansional (y acaso neuronal), es-

pecie de competición por el espacio y la nutrición. Las neuronas, dendritas y ramas nerviosas más ventajosamente instaladas *ab initio*, con relación a las fuentes nutritivas y neurotrópicas, así como con relación a las neuronas con quienes deben establecer relaciones dinámicas, serían en definitiva las triunfadoras. Ellas lograrían el privilegio de alcanzar la fase adulta y entablar conexiones dinámicas estables. Con todo eso, importa no exagerar, a imitación de ciertos embriólogos, la extensión e importancia de la concurrencia celular, hasta equipararla con la rigurosa lucha darwiniana admitida para ciertos organismos. Aun cuando sobre este delicado punto sea aventuradísimo precisar conceptos y vedado el formular cifras, estimamos sumamente verosímil que, gracias a la coordinación previsora de los demás tejidos, la inmensa mayoría de los neuroblastos llegan a sazón y consiguen colaborar en las estructuras normales de los centros nerviosos adultos. Claro es que omitimos aquí los casos estudiados por la neuropatología y la psiquiatría, en los cuales, durante el desarrollo embrionario o fetal, intervinieron agentes mecánicos o patológicos, perturbando o suspendiendo parcialmente el proceso evolutivo del sistema nervioso.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) *Cajal*: La rétine des vertébrés. *La Cellula*, 1892.
- (2) — Génesis de las fibras nerviosas en el embrión. *Trab. del Lab. de Invest. biol.*, tomo IV, 1906.
- (3) — Nouvelles observations sur l'évolution des neuroblastes, & *Anat. Anzeiger*, Bd. XXXII, n.º 1 et 2, 1908.
- (4) — Les nouvelles idées sur la structure du système nerveux central. París, 1894. Véase también:
— A propos de certaines éléments bipolaires du cervelet, & *Intern. Monatschr. f. Anat. u. Physiol.*, Bd. VII, 1890.
— Histologie du système nerveux de l'homme et des vertébrés, tomo II, París, 1911, pág. 82 y siguientes.
- (5) *E. Lugaro*: Sulla Istogenesi dei granuli della corteccia cerebellare. *Monit. zool. ital.*, tomo V, n.º 6 et 7, 1895.
- (6) *G. Retzius*: Kleine Mitteilungen von dem Gebiet der Nervenhistologie. *Biol. Unters. N. F.*, Bd. IV, 1892.
- (7) *Athias*: Recherches sur l'histogénese du cervelet. *Journ. de l'Anat. et de la Physiol. nor. et pathol.*, 1897.
- (8) *Propoff*: Zur Frage über Histogenese der Kleinrinde. *Biol. Centralbl.*, Bd. XVI, 1896.
- (9) *Terrazas*: Notas sobre la neuroglia del cerebelo y el crecimiento de los elementos nerviosos. *Rev. trim. microgr.*, tomo II, 1897.
- (10) *Held*: Zur Histogenese der Nervenleitung. X. *Versamml. d. Anat. Gesellsch. zu Rostock. Anat. Anzeiger*, 1906. Véase también:
— Die Entstehung der Neurofibrillen. *Neurol. Centralbl.*, 1905.

- (11) *Cajal*: Fórmula de fijación para la fácil demostración del aparato de Golgi y apuntes sobre la disposición de dicho aparato en la retina, etc. *Trab. del Lab. de Invest. biol.*, tomo X, 1912.
 - (12) — Algunas variaciones fisiológicas y patológicas del aparato reticular de Golgi. *Trab. del Lab. de Invest. biol.*, tomo XII, 1914.
 - (13) — Histologie du système nerveux, &. Tomo I, pág. 605 et 606.
 - (14) *Tello*: La régénération des voies optiques. — *Trav. du Lab. de Rech. biol.*, tomo VI, 1907.
 - (15) *Ruiz Arcaute y Leoz Ortin*: Procesos regenerativos del nervio óptico y retina con ocasión de injertos nerviosos. *Trab. del Lab. de Invest. biol.*, tomo XI, 1914.
 - (16) *Cajal*: Los fenómenos precoces de la degeneración traumática de los cilindros ejes del cerebro. *Trab. del Lab. de Invest. biol.*, tomo IX, 1913.
 - (17) — Mecanismo de la degeneración y regeneración de los nervios. *Trab. del Lab. de Invest. biol.*, tomo IV, 1905.
 - (18) — Histologie du système nerveux, &. Tomo I, pag. 606, fig. 247.
 - (19) *Cajal*: A quelle heure apparaissent les expansions des cellules nerveuses de la moelle épinière, &. *Anat. Anz.*, Bd. V, 1890.
 - (20) *Harrison*: The Outgrowth of the nerve fiber as a mode of protoplasmic movement. The Journal of experimental Zool, vol. IX, 1910.
 - (21) *Marinesco et Minea*: Essai de culture des ganglions spinaux de mammifères *in vitro*. *Anat. Anzeig.*, núms. 7 y 8. Bd. 42, 1912.
 - (22) *Cajal*: Estudios sobre la degeneración y regeneración del sistema nervioso, tomo I.
 - (23) — Histología del sistema nervioso del hombre y vertebrados, tomo II, 1.^a parte, pág. 395, Madrid, 1904.
-